

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-58968

⑬ Int. Cl.⁵

C 07 D 209/08
A 61 K 31/40

識別記号

ABE
ABF

庁内整理番号

7252-4C
7475-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)3月14日

※

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全19頁)

⑮ 発明の名称 新規インドール誘導体、その製造方法及び薬剤としての利用

⑯ 特 願 平2-188144

⑰ 出 願 平2(1990)7月18日

優先権主張 ⑱ 1989年7月21日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8916774.6

㉑ 発 明 者 ジョン・イー・バトラ ドイツ連邦共和国デ-5600ブツベルタール1・パールケシ
ユトラーセ 5

㉒ 発 明 者 ナイジェル・ジェイム イギリス国バツキンガムシャー エイチビー160ビーエ
ズ・カスパート ル・グレートミセンデン・プレストウッド・ラングツリー
クラレンドンロード(番地なし)

㉓ 出 願 人 バイエル・アクチエン ドイツ連邦共和国レーフェルクゼン(番地なし)
ゲゼルシャフト

㉔ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉
最終頁に続く

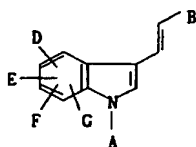
明 細 書

1. 発明の名称

新規インドール誘導体、その製造方法及び
薬剤としての利用

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(I)

式中

Aは炭素数が高々12の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意に、炭素数3～8のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式 $\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^1$ で表わされる基により、

ここで

R^1 は炭素数6～10のアリールで、これは任

意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる置換基により、又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより1～3置換されている

又は炭素数6～10のアリール、あるいは、窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5～7員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる1～4個の置換基によって置換されている、又は $-\text{NH}-\text{R}^2$ で表わされる基により置換されており、

ここで

R^2 は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは各々炭素数12～18の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルケニル又はアルキニルで、これらは任意にハロゲン、メルカプト、各々炭素数が

高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、あるいは炭素数6~10のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^1$ で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~4個の置換基によって置換されてもよい、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか直接の結合であり、

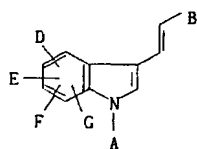
nは1、2、3、4、5および6であり、

R^1 は炭素数6~10のアリールで、これは任意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより置換されていてもよい

又は

Bは炭素数6~10のアリールで、これは任意にハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル又は式

2. 一般式



(I)

式中

Aは炭素数が高々12の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意に、炭素数3~8のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ で表わされる基により、

ここで

R^1 は炭素数6~10のアリールで、これは任意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる置換基により、又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより1~3置換されていてもよい

$-Y-(CH_2)_n-X-R^1$ で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~3個の置換基によって置換されていてもよい、

ここで

X、Y、 R^1 は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカルボキシル、であるか、

各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はアシルあるいは、炭素数3~8のシクロアルキルであるか、

窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7員の飽和、又は不飽和複素環であるか又は $-CO-NH-SO_2-R^1$ である

ここで

R^1 は上記の意味を有する

で表わされるインドール誘導体および生理学的に許されるその塩。

又は炭素数6~10のアリール、あるいは、窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる1~4個の置換基によって置換されている、又は $-NH-R^2$ で表わされる基により置換されており、

ここで

R^2 は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは各々炭素数12~18の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルケニル又はアルキニルで、これらは任意にハロゲン、メルカプト、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、あるいは炭素数6~10のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^1$

R²で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~4個の置換基によって置換されてもよい、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか直接の結合であり、

nは1、2、3、4、5および6であり、

R²は炭素数6~10のアリールで、これは任意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより置換されていてもよい

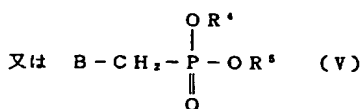
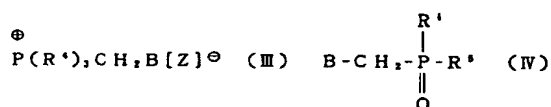
又は

Bは炭素数6~10のアリールで、これは任意にハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル又は式
 $-Y-(CH_2)_n-X-R^2$ で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~3個の置換基によって置換されていてもよい、

ここで

X、Y、R²は上記の意味を有し、

D、E、F、GおよびAは上記の意味を有する、で表わされるアルデヒドと一般式(Ⅲ)、(Ⅳ)、および(Ⅴ)



式中

Bは上記の意味を有し、

R³およびR⁴は同一か又は異っており、(C₁~C₈)-アルキル又はフェニルを示し、

かつ

Zは塩素、臭素、よう素又はトシレートアニオンである、

で表わされるりん化合物を、不活性溶媒中で、場合によっては塩基存在下で反応させ、酸の場合はエステルを通常の方法で加水分解する事を特徴とする方法。

D、E、FおよびGは同一又は異っており、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカルボキシル、であるか、

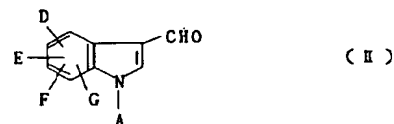
各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はアシルあるいは、炭素数3~8のシクロアルキルであるか、

窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7員の飽和、又は不飽和複素環であるか又は-CO-NH-SO₂-R¹である

ここで

R¹は上記の意味を有する

で表わされるインドール誘導体および生理学的に許されるその塩の製造方法において一般式



式中

3. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の少なくとも1種を含む薬剤。

4. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体を、場合によっては通常の補助剤や賦形剤を使って施薬に適した形態にする事を特徴とする、特許請求の範囲第3項記載の薬剤の製造方法。

5. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の、薬剤製造への利用。

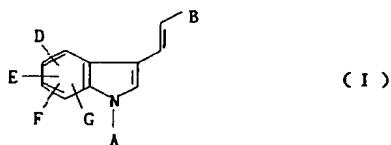
3. 発明の詳細な説明

本発明は新規インドール誘導体、その製造方法および薬剤特にロイコトリエン拮抗剤としての利用に関するものである。多形核顆粒球や肥満細胞は、もし、例えばアレルゲン等によって刺激されるとSRS-A(アナフィラキシーの遅反応性物質)媒体を分泌することが知られている。SRS-Aはペプチドロイコトリエン、LT C₄、LT D₄およびLT E₄から成り、これは5-リポキシゲナーゼ経路によりアラキドン酸から形成される。アレルギー性および炎症性の病気におけるロイコトリエンの影響は標的細胞(例えば平滑筋細胞)

上の特異的な受容体にまで追跡することができる。さらにロイコトリエンの構造を変化させると(例えば二重結合の部分的飽和又はペプチド側鎖の変化や脱離)部分的に競争的又は拮抗的作用が起こり得る事が知られている[John H. Musser et al., Agents and Actions 18, 332-341(1986); John G. Gleason et al., J. Med. Chem. 30, (6), 959-961(1987)を参照]。

さらにテトラヒドロカルバゾール酢酸誘導体および1-カルボキシアルキルインドールおよびインドゾールはロイコトリエン拮抗性作用を持つことが知られている[米国特許第4,783,479Aおよびヨーロッパ特許(E P-A)179,019参照]。

一般式(I)



ルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる1~4個の置換基によって置換されている、又は-NH-R²で表わされる基により置換されており、

ここで

R²は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは各々炭素数12~18の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルケニル又はアルキニルで、これらは任意にハロゲン、メルカプト、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、あるいは炭素数6~10のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式-Y-(CH₂)_n-X-R³で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~4個の置換基によって置換されてもよい、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか直接の結合であり、

式中

Aは炭素数が高々12の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意に、炭素数3~8のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式-CO-NH-SO₂-R¹で表わされる基により、

ここで

R¹は炭素数6~10のアリールで、これは任意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる置換基により、又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより1~3置換されていてもよい又は炭素数6~10のアリール、あるいは、窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、ア

nは1、2、3、4、5および6であり、

R³は炭素数6~10のアリールで、これは任意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより置換されていてもよい

又は

Bは炭素数6~10のアリールで、これは任意にハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル又は式-Y-(CH₂)_n-X-R³で表わされる基から成る群の同一又は異なる1~3個の置換基によって置換されていてもよい、

ここで

X、Y、R³は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカルボキシル、であるか、

各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル又は

アシルあるいは、炭素数3～8のシクロアルキルであるか、

窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5～7員の飽和、又は不飽和複素環であるか又は $-CO-NH-SO_2-R^1$ である

ここで

R^1 は上記の意味を有する

で表わされるインドール誘導体及びその生理学的に許される塩。

本発明に関しては、生理学的に許される塩が好ましい。置換インドール誘導体の生理学的に許される塩とは、本発明による物質とカルボン酸又はスルホン酸との塩である。特に好ましい塩は、例えば塩酸、臭酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸又は安息香酸との塩である。

本発明に関しては、塩とは、アルカリ金属のよ

はアルコキシカルボニルにより、あるいは式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ により、

ここで

R^1 はフェニル又はナフチルであり、これは任意に、カルボキシル、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ又は各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の1又は2個の同一又は異なる置換基により置換されていてもよい

又は、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル、ビリジル、ピリミジルキノリル、イソキノリル、ピリル、イミダゾリル、1,3-チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル又はチアジアゾリル、これはカルボキシル、炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の1～3個の同一又は異なる置換基により置換されている、又は式 $-NH-R^2$ で表わされる基により置換されており、

うな1価の金属との塩およびアンモニウム塩である。ナトリウム塩カリウム塩およびアンモニウム塩が好ましい。

本発明による化合物は立体異性体の形で存在でき、像と鏡像の関係にあるか(エナンチオマー)又は像と鏡像の関係ではないか(ジアステレオマー)のどちらかである。本発明は対掌体およびラセミ体両者、及びジアステレオマーの混合物に関するものである。ラセミ体はジアステレオマーと同様に、公知の方法、例えば再結晶、クロマトグラフィー又はCraig分離によって立体異性体上均一な成分に分離することができる(E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962参照)。

好ましい化合物は一般式(I)において、

Aは炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意にシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又

ここで

R^2 は水素、又は各々炭素数が高々6個の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは炭素数12～16の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアルケニルでその各々は任意にフッ素、塩素、臭素、カルボキシル、ヒドロキシル、各々炭素数最高8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、フッ素、塩素、臭素、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシルから成る群の1～3個の同一又は異なる置換基に置換されていても良いフェニル、又は式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^3$ により置換されており、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか又は直接結合を表しており

nは1、2、3、4、5又は6であり

R^3 は各々ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、フッ素、塩素、臭素又は各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニルによって任意に置

換されていてもよいフェニル又はナフチルであるか

又は

Bは任意にフッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシル又は式 $-Y-(CH_2)_n-X-R$ で表わされる基から成る群の1~2個の同一又は異なる置換基により置換されたフェニルであり

ここで

X、Y、nおよびR³は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、

水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、カルボキシル、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル又はアルコキシカルボニルあるいは、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、ピリル、イミダゾリル、1,3-チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルであるか又は

ル又はチアジアゾリルによって置換されており、

Bは炭素数12の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアルケニルで、これは各々任意に、カルボキシル、アセチル、プロパノイル、各々炭素数が高々6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより又はシアノ、カルボキシルから成る群の1又は2個の同一又は異なる置換基により置換されていてもよいフェニル、あるいは式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^3$ で表わされる基により置換されており、

ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄を表わすか又は直接結合を表わしており、

nは2、3又は4であり、

R³は任意にヒドロキシル、シアノ、アセチル、プロパノイル、カルボキシル又は炭素数が高々6のアルコキシカルボニルによって置換されていてもよいフェニルであるか又は、

Bは式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^3$ で表わされる基により置換されたフェニルであり、

式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ であらわされる基であり

ここで

R¹は上記の意味を有する

で表わされる化合物とその生理学的に許される塩である。

特に好ましい化合物は一般式(I)において

Aは炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意にカルボキシル、シアノ、炭素数が高々6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル又は式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ で表わされる基により

ここで

R¹は任意にシアノ、カルボキシル又は各々炭素数が高々6の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアルコキシカルボニルによって置換されたフェニルである、

又は、フェニル、チエニル、フリル、ピリル、1,3-チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル

ここで

X、Y、nおよびR³は上記の意味を有し、

D、EおよびFは水素であり

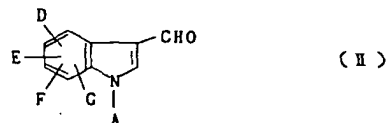
Gはシアノ、カルボキシル、炭素数が高々6のアルコキシカルボニル、チエニル、フリル、テトラゾリル、トリアゾリルであるか又は式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ で表わされる基であり

ここで

R¹は上記の意味を有する、

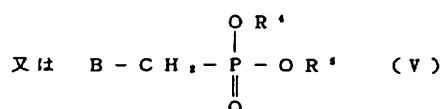
で表わされる化合物とその生理学的に許される塩である。

一般式(I)で表わされる本発明による化合物は一般式(II)



式中

D、E、F、GおよびAは上記の意味を有する、で表わされるアルデヒドと一般式(III)



式中

B は上記の意味を有し、

R¹ と R² は同一又は異っており (C₁-C₈) - アルキル又はフェニルを示し、

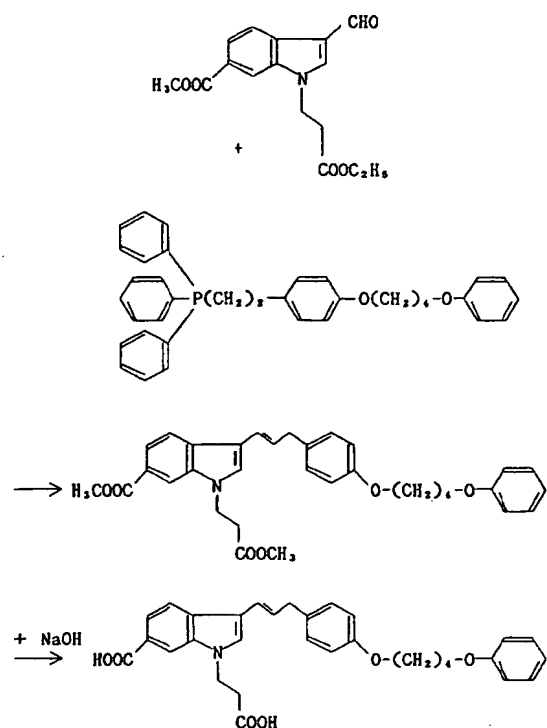
Z は塩素、臭素、よう素又はトシレートアニオンである、

で表わされるリン化合物を不活性溶媒中で、場合によっては塩基の存在下で反応させ、酸の場合はエステルを通常の方法で加水分解することによって生成できる。

その製造法を次式を例として図示する：

好ましい溶媒は反応条件によって変化しない通常の有機溶媒である。エーテル、例えばジエチルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル又はエチレングリコールジメチルエーテル、あるいは炭化水素、例えばベンゼン、トルエン又はキシレン、あるいはアミド、例えばジメチルホルムアミド又はヘキサメチルホスホルアミドあるいは 1, 3-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、1, 3-ジメチル-テトラヒドロ-ピリジン-2-オンあるいはジメチルスルホキシドが好ましい。又上記の溶媒の混合物の使用も可能である。テトラヒドロフランとジメチルホルムアミドが好ましい。

Wittig 反応に適した塩基は通常の有機及び無機塩基である。好ましいものとしてはアルカリ金属水素化物、例えばナトリウムハイドライド又はカリウムハイドライド、あるいはアルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウ



ムエトキシド又はカリウム tert-ブトキシド、あるいはアミド、例えばナトリウムアミド、又はリチウムジイソプロピルアミド、あるいは有機リチウム化合物、例えばフェニルリチウム、ブチルリチウム又はメチルリチウムあるいはナトリウムヘキサメチルシラザンが含まれる。カリウム tert-ブトキシド、フェニルリチウム又はブチルリチウムが好ましい。

リン化合物 (III)、(IV) および (V) は一般にアルデヒド (II) 1 モルに対して 1 ~ 2 モル、好ましくは当量使うのが良い。塩基は一般にリン化合物 1 モルに対して 1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 2 モル使うのが良い。Wittig 反応は一般に -80℃ ~ +40℃ の温度範囲で行うが、-80℃ ~ +10℃ が好ましく、圧力は常圧、高圧又は減圧で行うが常圧が好ましい。

Wittig 反応は 2 段階反応でも一段階過程でも行うことができる：二段階反応では、まず対応するホスホニウム塩から塩基の作用でホスホラン [(R¹)₃P=CH₂-B] が形成され、それか

らアルデヒド(Ⅱ)と反応する。一段階反応の方がより好ましいがこの場合は、式(Ⅲ)の化合物の塩が塩基存在下で直接アルデヒド(Ⅱ)と反応する。

加水分解に適した塩基は通常は無機塩基である。好ましいものとしては、アルカリ金属ヒドロキシドやアルカリ土類金属ヒドロキシド、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム又は水酸化バリウム、あるいはアルカリ金属カーボネート、例えば炭酸ナトリウム、又は炭酸カリウムが含まれる。特に好ましくは水酸化ナトリウム又は水酸化リチウムが使われる。

加水分解に適した溶媒は水又は加水分解に通常使われる有機溶媒である。好ましいものとしてはアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール又はブタノール、あるいはエーテル、例えばテトラヒドロフラン又はジオキサン、あるいはジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドが含まれる。特に好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール又は

イソプロパノールのようなアルコールが使われる。これらの溶媒の混合物を使うこともできる。

加水分解は一般に0℃～+100℃の温度範囲で行うが、好ましいのは室温である。

一般に加水分解は常圧で行う。しかし、減圧又は高圧で行うこともできる(例えば0.5～5バール)。

加水分解を行う時、一般に塩基は、エステル又はラクトン1モルに対して1～3モル、好ましくは1～1.5モル使う。当量の反応物を使うのが特に好ましい。

反応を行う時、本発明による化合物の塩は第1段階で中間体として形成され、これは単離できる。この塩を通常は無機酸で処理することにより本発明による酸が得られる。この無機酸として好ましいのは、例えば塩酸、臭酸、硫酸又はリン酸のような鉱酸である。これは、塩基性反応混合物を酸性化し、塩を単離することなく第2段階で加水分解によりカルボン酸を生成するのに有利であることがわかっている。酸はその後通常の方法で単離

でオキシ塩化りんを用いて対応するインドールを形成する方法などにより生成することができる

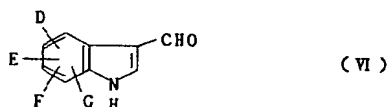
[H. Buttcher, R. Gericke, Liebigs Ann. Chem. 1988, 749-752; Organikum (Organic Compounds) p. 405, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977 参照]。

一般式(Ⅲ)、(Ⅳ)および(Ⅴ)の化合物も公知であるか又は通常の方法で生成できる[J. C. Buck, F. Ellis, P. North, Tetrahedron Letters 1982, 4161-4162]。

一般式(Ⅶ)の化合物は本質的に公知であるか又は通常の方法で生成できる。例を挙げると：エチル3-ブロモプロピオネートおよびエチルクロロメチルベンゾエート[Beilstein, Volume II, P. 256, Beilstein Volume II, P. 458 参照]。

本発明による化合物は予測できない程有用な範囲で薬理学的作用を示した。これは、標的細胞(例えば筋肉細胞)上のロイコトリエンに特異的な受

一般式(Ⅱ)のアルデヒドは新しく、一般式(Ⅶ)



式中

D、E、F および G は上記の意味を有する、で表わされる化合物を一般式(Ⅶ)



式中

Hal はフッ素、塩素、臭素又はよう素であり A は上記の意味を有する、で表わされる化合物と、不活性溶媒中で、場合によっては塩基存在下で反応させ、酸の場合はエステルを上にした方法で加水分解することにより生成できる。

反応を行う時は、Wittig 反応に関して上で述べた溶媒や塩基を使うことができる。

一般式(Ⅶ)の化合物は本質的に公知であるか又は公知の方法、例えばジメチルホルムアミド中

容体を阻害し、ロイコトリエン拮抗剤として働く。

従ってこれらはアレルギー性及び炎症性の病氣、例えばアレルギー、ぜんそく、気管支炎、気腫、ショック肺、肺の高血圧、炎症、浮腫、血栓症 (thromboses) と血栓症 (thromboembolism)、阻血 (末梢、心臓及び脳の循環障害)、心臓および腎臓梗塞、心臓不整脈、狭心症、動脈硬化症、組織の移植、乾癬などの皮膚病、転移および胃腸管の細胞質保護のための治療や予防の薬剤中に使用できる。

試験の説明

1. 調製

モルモットを頭への一撃で殺し、気管をインドメタシン ($3 \times 10^{-4} \text{M}$) を含むタイロード溶液 ($\text{mM NaCl } 137$, $\text{MgCl}_2 2.1$, $\text{KCl } 2.7$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 0.5$, $\text{CaCl}_2 2.4$, $\text{NaHCO}_3 11.9$, $\text{D-グルコース } 9.2$) に加える。

気管をそれに対してたてに切り開き、全器官巾の $3/4$ 以上を、互い違いに横に切る。標本をク

織の標本は廃棄する。

3. 結果

各標本につき濃度を、ヒスタミンによる最大値に対して標準化する。本発明による化合物、LTD、および LTD、を本発明による化合物に対する反応が、対応する標準標本における LTD、に対する反応の最大値に対するパーセントで示される。本実験および標準実験における EC₅₀ 値 (最大 LTD、収縮の 50%) を二乗平均平方根偏差法によって決定する。結果を使って各 R の拮抗性を定量的に決定するための pK_a 値を算出する。

実験番号	pK _a
5	8.1
7	6.1
17	7.3

親規活性化化合物は、本質的に公知の方法により、無毒の、潤滑剤に適した賦形剤又は溶媒を使って、通常の調製剤、例えば錠剤、カプセル、被覆錠剤、丸薬、顆粒、エロゾル、シロップ、乳剤、懸濁液および溶液に変えることができる。この場合

イロード溶液を入れた 10 ml の器官槽中で広げてジグザク鎖とし、イナドメタシン添加物 ($3 \times 10^{-4} \text{M}$) を加え、温度 37°C にて 5% の CO₂ を含む酸素で満たす。250 ~ 300 mg の負荷の等張 Hugo Sachs トランスデューサーを用いて収縮を観察した。

2. 実験

器官槽が平衡に達した後、 10^{-4} および $3 \times 10^{-4} \text{M}$ ヒスタミンを用いて最大収縮を決定する。ヒスタミンを洗い流し、タイロードを、インドメタシン、L-セリンボレート (45 mM) および L-システイン (10 mM) を含むタイロードに変える。再平衡に達した後、4 標本のひとつに、その系列の標準として 10 μl のエタノールを加える。他の 3 標本に、本発明による化合物を 10^{-11} ~ 10^{-3}M の濃度でどの場合も徐々に量を増やしながらかえる。本発明による化合物又はエタノールの最後の添加後 15 分たってから、LTD₅₀ に関する濃度増加反応曲線を得る (10^{-10} ~ 10^{-4}M)。LTD₅₀ の最大濃度に達した後組

に治療上活性な化合物の濃度は全混合物中 0.5 ~ 90 重量%、好ましくは 10 ~ 70 重量%、すなわち示された量の投薬に十分な量で存在していなければならない。

調製剤は例えば活性化化合物を溶媒および/又は賦形剤により、任意に乳化剤および/又は分散剤を使って伸展することにより調製でき、例えば希釈剤として水を使った場合は適当ならば有機溶媒を補助溶媒として使うことができる。

補助の例として挙げられるのは：水、パラフィン (例えば鉱油留分)、植物油 (例えば落花生/ごま油)、アルコール (例えばエチルアルコール、グリセロール)、グリコール (例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール) などの無毒性有機溶媒、粉碎した天然鉱石 (例えばカオリン、アルミナ、滑石、チョーク)、粉碎した合成鉱石 (例えば高度に分散した珪土、珪酸塩)、糖 (例えばショ糖、乳糖およびぶどう糖) のような固体賦形剤、乳化剤 (例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸アル

コールエーテル、アルキルスルホネートおよびアリールスルホネート)、分散剤(例えばリグニン-亜硫酸塩廃液、メチルセルロース、でんぷんおよびポリビニルピロリドン)および滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム、滑石、ステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウム)。

施薬は通常の方法で行うことができ、好ましくは経口又は非経口、特に経舌又は静脈注射が良い。経口施薬の場合もちろん錠剤は先に述べた賦形剤の他にでんぷん、特にいもでんぷん、ゼラチン等のいろいろな添加剤と共にクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムなどの添加剤を含んでいても良い。さらに錠剤化にはステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよび滑石のような滑剤も使われる。経口施薬のための水性懸濁液及び/又はエリキサーの場合は、上記の補助剤に加えて種々の芳香強化剤や着色剤を活性化化合物に加えても良い。

非経口施薬の場合は、適した液体賦形物質を使った活性化化合物の溶液が使われる。

16.7g (0.060モル)の4-(2-ジメチルアミノエチル)-3-ニトロ安息香酸メチル [L. F. TietzeおよびTh. Eicher, "Reaktionen und Synthesen" (Reaction and Synthesis) (反応と合成)、P. 172, Thieme, Stuttgart 1981、の一般作業手順 (general working procedure) に従って生成] を、1.1gのパラジウムカーボン(10%)を含む300mlのテトラヒドロフラン中で水素化した。溶液は2時間ケイソウ土を通してろ過し、触媒を50mlのテトラヒドロフランで洗った。溶媒を真空中で除去した。少量の不純物(3-アミノ-4-メチル安息香酸メチル)除去のため、生成物を10%強塩酸、水および濃塩化ナトリウム液で続けて洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。

収量: 9.9g (理論値の94%)の黄色結晶
 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0.38$
 $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2, 5\% \text{ MeOH}) = 0.53$

例 2

一般に静脈注射による施薬の場合、有効な結果を得るためには、体重1kgあたり約0.01~10mg、好ましくは約0.01~5mgの施薬が良いことがわかっている。経口施薬の場合、一般に投薬は体重1kgあたり約0.1~200mg、好ましくは1~100mgである。

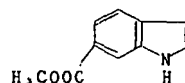
とは言え、体重又は施薬法、薬剤に対する個々の挙動、調剤法および施薬する時や間隔に依って上記の量を少し変動させることが必要かも知れない。従って先に述べた最少量以下でも十分な場合もあり得るし、又上述の上限を越えることもあり得る。大量に施薬する場合、それを1日を通して何回もの投薬にわけるのが賢明かもしれない。

本発明によるインドールは人間の薬および家畜の薬として両方に使うことができる。

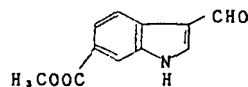
製 造 例

例 1

6-インドールカルボン酸メチル



3-ホルミル-6-インドールカルボン酸メチル

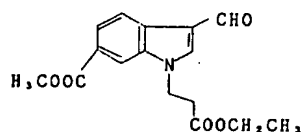


4.3mlのオキシ塩化リンを、14mlのジメチルホルムアミドに、攪拌、冷却(0℃)しながら滴下し、混合液をさらに15分間0℃で攪拌した。この後、例1による化合物8.6g(0.049モル)を13mlのジメチルホルムアミドに溶解した溶液を30℃以下の室温で滴下した。溶液をさらに3時間、35℃で攪拌し、氷水に滴下し、2Nの水酸化ナトリウムによりpH7にした。溶液をメチレンクロリドで洗い、2Nの塩酸により再びpH1にした。1晩かけて沈澱を析出させて、ろ別し、吸引乾燥した。

収量: 6.4g (理論値の64%)の白色粉
 $R_f(9:1, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}) = 0.54$
 $R_f(9:5, \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}) = 0.38$

例 3

1-(2-エトキシカルボニル)エチル-3-ホルミル-6-インドールカルボン酸メチル



例 2 によるインドールアルデヒド 3.9g (0.019 モル)、3-プロモプロピオン酸エチル 4.0g (0.022 モル)、炭酸カリウム 5.3g (0.038 モル) およびジメチルホルムアミド 30ml を 100℃ にて 3 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を 50ml の水と攪拌して 5℃ に冷却した。白色の無定形沈澱物を吸引ろ過し、水で洗い、真空中、五酸化リン上で乾燥した。収量: 5.3g (理論値の 90%)

融点: 129℃

R_f (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0.85

例 4

3-{2-[4-(4-フェノキシブトキシ)フェニル]-2-(Z)-エテニル}-6-インドールカルボン酸メチル (4a) および E-異性体 (4b)

を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣を 300g のシリカゲル上で 1:1 の石油エーテル/エーテルによりクロマトグラフにかけた。この方法でシスおよびトランス異性体の混合物が得られ、これを再び 800g のシリカゲル上で 1/1 の石油エーテル/エーテルを使ってクロマトグラフにかけた。これにより、3 留分が得られ、第 1 留分には純粋のシス異性体、第 3 留分には純粋のトランス異性体が含まれていた。混合留分 (2.0g) を 400g のシリカゲル上でクロマトグラフにかけた後、2 つの純粋な異性体を得られた。

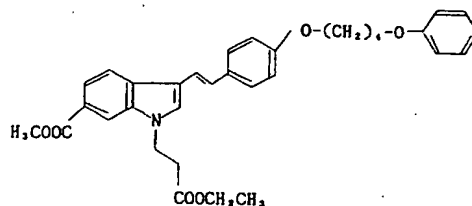
収量: 5.43g (理論値の 43%) のシス異性体 (4a)

3.99g (理論値の 32%) のトランス異性体 (4b)

R_f (石油エーテル/エーテル 1/1) シス異性体 = 0.30

トランス異性体 = 0.20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 6.55 (-CH=CH-シス、



70ml (0.026 モル) の生成直後のリチウムジイソプロピルアミドをテトラヒドロフラン (0.37 モル) に溶解した溶液を、15.3g (0.026 モル) の 4-(4-フェノキシブトキシ)ベンジルトリフェニルホスホニウムブロミドを 25ml の無水テトラヒドロフランに溶解した溶液に、窒素ふん囲気下で -78℃ にて滴下した。反応溶液は -20℃ にて 30 分間攪拌し、-78℃ に冷却した。その後例 3 によるインドールアルデヒド 7.1g (0.023 モル) を 100ml の無水テトラヒドロフランに溶解した溶液を 30 分かけて滴下した。

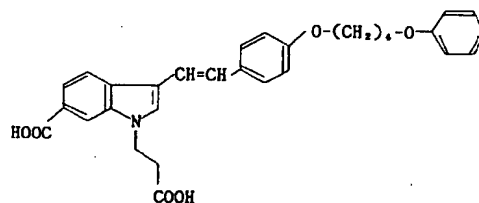
混合液を室温で 2.5 時間攪拌し、水で希釈し、溶液をエーテルを使って何回も抽出した。有機相

A B システム、 $I = 12.5\text{Hz}$)

7.20 (-CH=CH-トランス、A B システム、 $I = 16.0\text{Hz}$)

例 5

1-(2-エトキシカルボニル)-エチル-3-({2-[4-(4-フェノキシブトキシ)-フェニル]-2-(Z)-エテニル}-6-インドールカルボン酸



7.9g (0.015 モル) の例 4a によるインドールカルボン酸メチルを 90ml のテトラヒドロフランに溶解し、15ml のメタノールを加え、混合液を 0℃ に冷却した。20ml の 2N の水酸化ナトリウム溶液を滴下し、混合液を室温にもどして 1 晩放置した。それを水で希釈し、2N

の硫酸により酸性化してpH6とした。濁った溶液を酢酸エチルにより何度も抽出し、水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した。蒸発させた溶液から6.80g(理論値の94%)の淡黄色の結晶が酢酸エチル中に得られる。

融点: 185℃

R_f (RP-HPLC): 7.990

UV (CH₃CN): 極大λ: 208、248、293および323nm

次表に示す例6~16は例5に類似の方法で生成した。

表1のつづき

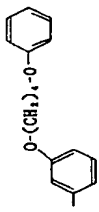
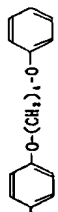
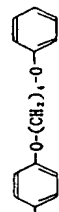

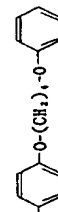
実験 番号	A	B	G	R _f 又は 二重結合 異性体 m.p. (°C)
8	-(CH ₂) ₂ -COOH		6-COOH	トランス 0.30 (A)
9	-(CH ₂) ₂ -COOH		6-COOH	トランス 210℃
10	-(CH ₂) ₂ -CONHSO ₂ Ph		6-CONH-SO ₂ - 	トランス 0.61 (A)
11	-CH ₃		6-COOH	トランス 0.26 (C)

表1のつづき

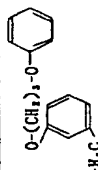

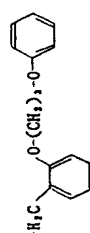
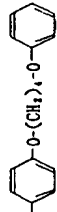
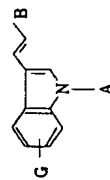
実験 番号	A	B	G	R _f 又は 二重結合 異性体 m.p. (°C)
12	-(CH ₂) ₂ -COOH		H	シス 0.34 (B)
13	-(CH ₂) ₂ -COOH		6-COOH	トランス 173℃
14	-(CH ₂) ₂ -COOH		6-COOH	シス 109℃
15	-(CH ₂) ₂ -COOH		4-COOH	シス 143℃

表1



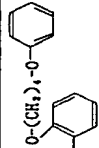
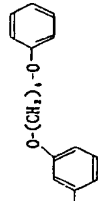
実験 番号	A	B	G	R _f 又は 二重結合 異性体 m.p. (°C)
6	-(CH ₂) ₂ -COOH		6-COOH	トランス 0.42 (A)
7	-(CH ₂) ₂ -COOH		6-COOH	シス 0.45 (A)





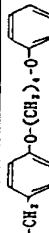
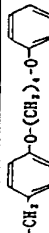
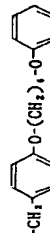
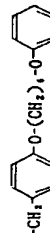
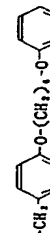
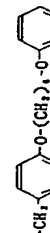

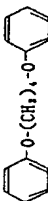
表 1 のつづき					R, m.p. (°C)又は 二重結合 保持時間 (分)
実験 番号	A	B	G		
16	$-(CH_2)_7-COOH$	$-O-(CH_2)_4-O-$ 	4-COOH	トランス	149-150°
17	$-CH_2-COOH$	$-O-(CH_2)_4-O-$ 	6-COOH	トランス	167°
18	$-(CH_2)_7-COONa$	$-O-(CH_2)_4-O-$ 	5-CN	トランス	8.44 (D)
19	$-(CH_2)_7-COONa$	$-O-(CH_2)_4-O-$ 	5-CN	シス	8.43 (D)

表 1 のつづき					R, m.p. (°C)又は 二重結合 保持時間 (分)
実験 番号	A	B	G		
20	$-(CH_2)_7-COONa$	$-CH_2-$  $-O-(CH_2)_4-O-$ 	5-CN	トランス	8.56 (D)
21	$-(CH_2)_7-COONa$	$-CH_2-$  $-O-(CH_2)_4-O-$ 	5-CN	シス	8.63 (D)
22	$-(CH_2)_7-COONa$	$-CH_2-$  $-O-(CH_2)_4-O-$ 		シス	0.52 (A)
23	$-(CH_2)_7-COOH$	$-O-(CH_2)_4-O-$ 	5-COOH	トランス	0.38 (A)

次の溶離剤を使用した：

(A) = ジクロロメタン / メタノール 9 : 1

(B) = 酢酸エチル / ブタノール / 酢酸 9 : 1 :
0.1

(C) = トルエン / 酢酸エチル 8 : 2

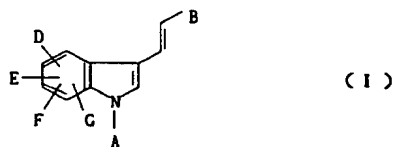
(D) = スクレオシル® 120-5C 18、
5 μm、125 × 4 mm

10 ミリモル H_3PO_4 を含むアセトニトリル 10 ~ 90%、+ 10% アセトニトリル、

流量：2 ml / 分、室温

本発明の主たる特徴および態様は次のとおりである。

1. 一般式



式中

A は炭素数が高々 12 の直鎖又は分枝鎖状アルキ

ルで、これは任意に、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々 10 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ で表わされる基により、

ここで

R^1 は炭素数 6 ~ 10 のアリールで、これは任意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる置換基により、又は各々炭素数が高々 10 の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより 1 ~ 3 置換されていてもよい

又は炭素数 6 ~ 10 のアリール、あるいは、窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々 4 個の複素原子を持つ 5 ~ 7 員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々 10 の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる 1 ~ 4 個の置換基によって置

換されている、又は $-NH-R^2$ で表わされる基により置換されており、

ここで

R^2 は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは各々炭素数12～18の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルケニル又はアルキニルで、これらは任意にハロゲン、メルカプト、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、あるいは炭素数6～10のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^2$ で表わされる基から成る群の同一又は異なる1～4個の置換基によって置換されていてもよい、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか直接の結合であり、

nは1、2、3、4、5および6であり、

R^2 は炭素数6～10のアリールで、これは任

意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより置換されていてもよい

意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより置換されていてもよい

又は

Bは炭素数6～10のアリールで、これは任意にハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル又は式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^2$ で表わされる基から成る群の同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい、

ここで

X、Y、 R^2 は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、

水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカルボキシル、であるか、

炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はアシルあるいは、炭素数3～8のシクロアルキルであるか、

ノ、ニトロ又は各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の1又は2個の同一又は異なる置換基により置換されている、

又は、フェニル、ナフチル、チエニル、フリル、ビリジル、ビリミジル、キノリル、イソキノリル、ビリル、イミダゾリル、1,3-チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル又はチアジアゾリル、これはカルボキシル、炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の1～3個の同一又は異なる置換基により置換されている、又は式 $-NH-R^2$ で表わされる基により置換されていても

ここで

R^2 は水素、又は各々炭素数が高々6個の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは炭素数12～16の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアルケニルでその各々は任意にフッ素、

窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5～7員の飽和、又は不飽和複素環であるか又は

$-CO-NH-SO_2-R^1$ である

ここで

R^1 は上記の意味を有する

で表わされるインドール誘導体および生理学的に許されるその塩。

2. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体において、

Aは炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意にシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより、あるいは式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ により、

ここで

R^1 はフェニル又はナフチルであり、これは任意に、カルボキシル、フッ素、塩素、臭素、シア

塩素、臭素、カルボキシル、ヒドロキシル、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、フッ素、塩素、臭素、カルボキシル、シアノ、ヒドロキシルから成る群の1〜3個の同一又は異なる置換基に置換されていても良いフェニル、又は式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^3$ により置換されており、ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか又は直接結合を表しており、

nは1、2、3、4、5又は6であり、

R^3 は各々ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、フッ素、塩素、臭素又は各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニルによって任意に置換されたフェニル又はナフチルであるか又は

Bは任意にフッ素、塩素、臭素、ニトロ、ヒドロキシル又は式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^3$ で表わされる基から成る群の1〜2個の同一又は

Aは炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意にカルボキシル、シアノ、炭素数が高々6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル又は式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ で表わされる基により、

ここで

R^1 は任意にシアノ、カルボキシル又は各々炭素数が高々6の直鎖又は分枝鎖アルキル又はアルコキシカルボニルによって置換されたフェニルである、

又は、フェニル、チエニル、フリル、ピリル、1,3-チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル又はチアジアゾリルによって置換されており、

Bは炭素数12の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアルケニルで、これは各々任意に、カルボキシル、アセチル、プロパノイル、各々炭素数が高々6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより又はシアノ、カルボキシ

ルは異なる置換基により置換されていないフェニルであり

ここで

X、Y、nおよび R^3 は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、

水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、カルボキシル、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル又はアルコキシカルボニルあるいはチエニル、フリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、ピリル、イミダゾリル、1,3-チアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリルであるか又は式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ であらわされる基であり

ここで

R^1 は上記の意味を有する

で表わされる化合物とその生理学的に許される塩。

3. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体において

ルから成る群の1又は2個の同一又は異なる置換基に置換されても良いフェニル、あるいは式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^3$ で表わされる基により置換されており、

ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄を表わすか又は直接結合を表わしており、

nは2、3又は4であり、

R^3 は任意にヒドロキシル、シアノ、アセチル、プロパノイル、カルボキシル又は炭素数が高々6のアルコキシカルボニルによって置換されたフェニルであるか又は、

Bは式 $-Y-(CH_2)_n-X-R^3$ で表わされる基により置換されたフェニルであり

ここで

X、Y、nおよび R^3 は上記の意味を有し、

D、EおよびFは水素であり

Gはシアノ、カルボキシル、炭素数が高々6のアルコキシカルボニル、チエニル、フリル、テトラゾリル、トリアゾリルであるか又は式 $-C$

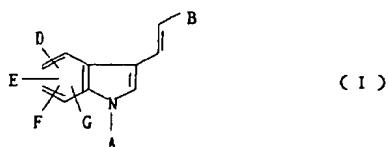
$\text{O}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}'$ で表わされる基であり
ここで

R' は上記の意味を有する

で表わされる化合物とその生理学的に許される塩。

4. 病気の防除のための、特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体。

5. 一般式



式中

Aは炭素数が高々12の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意に、炭素数3～8のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}'$ で表わされる基により、
ここで

は任意にハロゲン、メルカプト、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ、アシル又はアルコキシカルボニル、あるいは炭素数6～10のアリールで置換されていてもよく、これはハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル又は式 $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{R}^2$ で表わされる基から成る群の同一又は異なる1～4個の置換基によって置換されてもよい、
ここで

XとYは同一又は異なる酸素又は硫黄であるか
直接の結合であり、

nは1、2、3、4、5および6であり、

R^2 は炭素数6～10のアリールで、これは任意にヒドロキシル、カルボキシル、ニトロ、シアノ、ハロゲン又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アシル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより置換されていてもよい

又は

Bは炭素数6～10のアリールで、これは任意

R' は炭素数6～10のアリールで、これは任意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる置換基により、又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより1～3置換されていてもよい
又は炭素数6～10のアリール、あるいは、窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5～7員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる1～4個の置換基によって置換されている、又は $-\text{NH}-\text{R}^2$ で表わされる基により置換されており、
ここで

R^2 は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

Bは各々炭素数12～18の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルケニル又はアルキニルで、これら

にハロゲン、ニトロ、ヒドロキシル又は式 $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{R}^2$ で表わされる基から成る群の同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい、
ここで

X、Y、 R^2 は上記の意味を有し、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカルボキシル、であるか、

各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はアシルあるいは、炭素数3～8のシクロアルキルであるか、

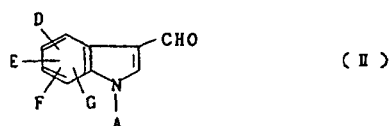
窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5～7員の飽和、又は不飽和複素環であるか又は $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}'$ である

ここで

R' は上記の意味を有する

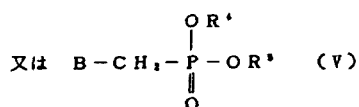
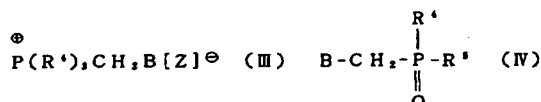
で表わされるインドール誘導体および生理学的に

許されるその塩の製造方法において、一般式



式中

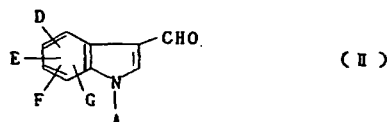
D、E、F、GおよびAは上記の意味を有する、
で表わされるアルデヒドと一般式(III)、(IV)
および(V)



式中

B-は上記の意味を有し、

R'およびRは同一か又は異っており、(C₁-
C₈)-アルキル又はフェニルを示し、
かつ



式中

Aは炭素数が高々12の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意に、炭素数3~8のシクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式-CO-NH-SO₂-R'で表わされる基により、

ここで

R'は炭素数6~10のアリールで、これは任意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる置換基により、又は各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより1~3置換されていてよい
又は炭素数6~10のアリール、あるいは、窒

Z-は塩素、臭素、よう素又はトシレートアニオンである、

で表わされるりん化合物を、不活性溶媒中で、場合によっては塩基存在下で反応させ、酸の場合はエステルを通常の方法で加水分解する事の特徴とする方法。

6. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の少くとも1種を含む薬剤。

7. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体を、場合によっては通常の補助剤や賦形剤の使つて施薬に通した形態にする事の特徴とする、特許請求の範囲第3項記載の薬剤の製造方法。

8. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の薬剤製造への利用。

9. 特許請求の範囲第1項記載のインドール誘導体の、病気の防除への利用。

10. 一般式

素、硫黄又は酸素から成る群の高々4個の複素原子を持つ5~7員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる1~4個の置換基によって置換されている、又は-NH-R'で表わされる基により置換されており、
ここで

R'は水素、各々炭素数が高々8の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

D、E、FおよびGは同一又は異っており、

水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカルボキシル、であるか、

炭素数が高々10の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はアシルあるいは、炭素数3~8のシクロアルキルであるか、

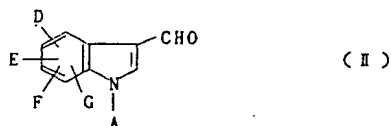
窒素、硫黄又は酸素から成る群の最高4個の複素原子を有する5~7員の飽和、又は不飽和複

素環であるか又は $-CO-NH-SO_2-R^1$ である

ここで

R^1 は上記の意味を有する
で表わされる中間体。

11. 一般式



式中

A は炭素数が高々 10 の直鎖又は分枝鎖状アルキルで、これは任意に、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、各々炭素数が高々 8 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ又はアルコキシカルボニルあるいは式 $-CO-NH-SO_2-R^1$ で表わされる基により、ここで

R^1 は炭素数 6 ~ 10 のアリアルで、これは任

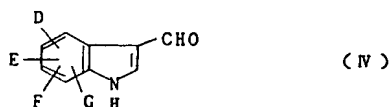
ルボキシル、であるか、

炭素数が高々 10 の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル又はアシルあるいは、炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキルであるか、

窒素、硫黄又は酸素から成る群の最高 4 個の複素原子を有する 5 ~ 7 員の飽和、又は不飽和複素環であるか又は $-CO-NH-SO_2-R^1$ である

ここで

R^1 は上記の意味を有する
で表わされる中間体の製造方法において、一般式



式中

D、E、F および G は上記の意味を有する、
で表わされる化合物を一般式 (VII)



式中

意にカルボキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロから成る群の同一又は異なる置換基により、又は各々炭素数が高々 10 の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルコキシ又はアルコキシカルボニルにより 1 ~ 3 カ所置換されていてもよい、

又は炭素数 6 ~ 10 のアリアル、あるいは、窒素、硫黄又は酸素から成る群の高々 4 個の複素原子を持つ 5 ~ 7 員の飽和又は不飽和複素環、これはカルボキシル、各々炭素数が高々 10 の直鎖又は分枝鎖状アルキル、アルキルチオ、アルコキシ又はアルコキシカルボニルから成る群の同一又は異なる 1 ~ 4 個の置換基によって置換されている、又は $-NH-R^2$ で表わされる基により置換されており、

ここで

R^2 は水素、各々炭素数が高々 8 の直鎖又は分枝鎖状アルキル又はアシルであり、

D、E、F および G は同一又は異っており、
水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル又はカ

Hal はフッ素、塩素、臭素、よう素であり、

A は上記の意味を持つ

で表わされる化合物と、不活性溶媒中で、場合によっては塩基存在下で反応させ、酸の場合はエステルを上記の方法で加水分解する事の特徴とする方法。

特許出願人 バイエル・アクチエンゲゼル
シャフト

代理人 弁理士 小田島 平 吉



第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁵

A 61 K 31/40
C 07 D 209/12
403/04
405/04
409/04
413/04
417/04

識別記号

A E D

庁内整理番号

7252-4 C
7451-4 C
9051-4 C
9051-4 C
9051-4 C
9051-4 C